

SUSTAINED RELEASE PREPARATION

Publication number: JP61063613

Publication date: 1986-04-01

Inventor: NAKANO SADAHIRO; JIYUUNI KAZUHIKO; MATSUI NORIKO; OGATA JIYUNKO

Applicant: MITSUI TOATSU CHEMICALS

Classification:

- **international:** A61K9/00; A61K9/58; A61K47/34; A61K9/00; A61K9/52; A61K47/34; (IPC1-7): A61K9/00; A61K9/58

- **european:**

Application number: JP19840183671 19840904

Priority number(s): JP19840183671 19840904

[Report a data error here](#)

Abstract of JP61063613

PURPOSE: The titled sustained release preparation having a microspherical structure usable for injection or implantation, capable of keeping always a constant concentration of drug activity during a necessary period, controlling a release rate of drug, comprising a polylactic acid, an additional matter, and a drug. **CONSTITUTION:** A drug such as a carcinostatic, etc. is blended with a fat-soluble additional matter such as preferably fatty acid ester, etc. soluble in an organic solvent to dissolve a polylactic acid, digestible in organisms, the additional matter is added to control release rate of the drug, the blend and a high polymer decomposable in organisms comprising a polylactic acid as a main ingredient are uniformly solidified, precipitated, and prepared in a granular state, to give a sustained release preparation having a microspherical structure with 10-500 μ m particle diameter wherein the drug to be released prolongably is uniformly dispersed. Insulin, prostaglandin, etc. may be used as the drug. **EFFECT:** Both a polylactic acid and an additional matter are hydrolyzed with enzymes in organisms into harmless substances, removal of them out of body is not required, and they do not remain in body.

Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 昭61-63613

⑬ Int. Cl.⁴

A 61 K 9/00
9/58

識別記号

庁内整理番号

6742-4C
6742-4C

⑭ 公開 昭和61年(1986)4月1日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

⑮ 発明の名称 顆粒状に調整された徐放性製剤

⑯ 特 願 昭59-183671

⑰ 出 願 昭59(1984)9月4日

特許法第30条第1項適用 昭和59年3月5日 社団法人日本薬学会発行の「日本薬学会第104年会講演要旨集」に発表

⑱ 発 明 者 中 野 真 汎 熊本市京町1-14番8-106

⑲ 発 明 者 従 二 和 彦 熊本市東町4番地19

⑳ 発 明 者 松 井 法 子 熊本市保田窪本町717-8

㉑ 発 明 者 緒 方 遵 子 熊本市渡鹿1-17-13

㉒ 出 願 人 三井東圧化学株式会社 東京都千代田区霞が関3丁目2番5号

㉓ 代 理 人 弁理士 若 林 忠

明 細 書

1. 発明の名称

顆粒状に調製された徐放性製剤

2. 特許請求の範囲

(1) ポリ乳酸を主材料とした生体内分解性重合
物と、ポリ乳酸を溶解する有機溶媒に溶け、し
かも生体内で消化されうる脂溶性の添加物、及
び薬物よりなる顆粒状に調製された徐放性製剤。

(2) 脂溶性の添加物が脂肪酸エステルである特
許請求の範囲第1項記載の製剤。

(3) 薬物が制ガン薬である特許請求の範囲第1
項記載の製剤。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は生体内における生理活性物質の放出
速度が制御された顆粒状に調製された徐放性製
剤に関する。

(従来の技術)

最近の制ガン療法では制ガン薬をガン患部周
辺のみに分布させ、正常細胞個所への副作用を防止

し、同時に樹脂などの高分子賦形剤を用いて薬
効の持続を考慮した投与方法や剤形の研究が盛
んにおこなわれている。

患部周辺のみ長時間にわたって継続的に有効
濃度の薬物を供給する、いわゆる徐放性局部投
与方法として、例えば制ガン薬をカプセル中に入
れたり、または錠剤ないしペレット状に成形した
製剤を、ガン患部の局部周辺に埋め込む方法や、
制ガン薬をコアセルベーションにより重合物被
膜でマイクロカプセル化、または重合物を溶媒
に溶解し、これに薬を溶解または懸濁させた後
マイクロスフィアに調製したものを、局部周辺
の筋肉内ないしは血管内に注入し、局部周辺の
血管の、マイクロカプセルまたはマイクロス
フィアで塞栓して閉栓された局部血管のみに
薬剤が浸出するのを利用する方法などが挙げら
れる。

従来、重合物の被膜やマトリックスを用いて
小球に賦形したものには、エチルセルローズ
やワックスを用いて製剤したもの(特開昭54-
163808)や、無毒の生体内分解性高分子材料
であるポリ乳

液などを用いてマイクロカプセルまたはマイクロスフィアに調製したもの（特開昭54-55717，特開昭59-33214）などが知られている。しかしながらポリ乳酸はガラス転移温度が低く、熔融粘度が高いなどの物性上の制約があり、この生体内分解性高分子材料では均一なマイクロカプセル化された微小球は得られがたいとされている。特に薬物粒子の形状が不均一の場合は完全にカプセル化されていない粒子もあり、従つてポリ乳酸によりマイクロカプセル化された製剤を患部に投与した場合、投与初期の薬物放出速度が非常に速くて長時間に亘つての徐放性が得られず、常に一定濃度で薬物が供給される徐放効果は得られ難い。

一方、たとえば前記特開昭59-33214号公報に記載されているような方法で得られたポリ乳酸をマトリックスに用いたマイクロスフィア製剤を投与した場合、長時間に亘つての徐放効果は得られるものの、薬物含有率や用いるポリ乳酸の分子量には殆んど無関係に、投与後24時間以降の放出速度が非常に低くなることがわかつた。

る脂溶性添加物を薬物の放出速度制御のために添加して、これをポリ乳酸類と均一に固化解出せしめ、かつ顆粒状に調製した徐放性製剤である。従つて本発明の顆粒状に調製された徐放性製剤とは、ポリ乳酸またはその共重合体に少量添加された脂溶性添加物がマトリックスとなり、徐放される薬物と均質に分散した粒径10乃至500 μ を有するマイクロスフィア構造の製剤であり、これにより、従来のポリ乳酸のみを用いたマイクロスフィア構造の徐放性製剤の欠点であつた、投与後の一定時間経過後の活性成分の放出速度の低下が防止できる。

本発明に用いられる放出速度制御用添加物は、有機溶剤を用いたポリ乳酸溶液から得られる公知のマイクロスフィアの製造時に添加されるものであり、従つて添加物は、該有機溶剤に溶けしかも生体内で消化される脂溶性のものでなければならない。これら添加物としては、植物油、カカオ脂、中鎖（ C_8 乃至 C_{22} ）脂肪酸トリグリセリド、低級（ C_4 以下）脂肪酸トリグリセリド、プロピレング

一般に薬物の生理活性における薬理作用として、薬物によつては一定期間中は患部に一定濃度以上に存在していなければ薬理効果が得られない場合もあり、それに必要な一定期間内は放出速度の増大をはかる必要もある。

（発明が解決しようとする問題点）

前記のように、ポリ乳酸を用いた従来技術の徐放性製剤では放出持続性がないか、または極端に放出時間が長すぎるため活性濃度が希薄で薬理効果の乏しいか、のいずれかであつた。

本発明者らは、これらの問題を解決するため鋭意検討の結果本発明を完成するに至つたものであり、従つて本発明の目的は、薬物活性が必要な期間中は常に必要な活性濃度を維持可能な、放出速度を制御出来る徐放性製剤を提供することである。（問題を解決するための手段）

本発明は、生体内分解性高分子であるポリ乳酸を用いた注射用または埋込に用いるマイクロスフィア構造の徐放性製剤を提供するものであり、該徐放性製剤の製造に際して、生体内で消化されう

リコールのジ脂肪酸エステル、中鎖または高級（ C_8 以上）脂肪酸アルキルエステル、乳酸アルキルエステル、などのほかに芳香族モノまたはジカルボン酸アルキルエステルなども使用できるが、特に脂肪酸エステル類は好ましい添加物である。

添加物の使用量はその種類及び薬物の種類、投与形態にもとづく放出速度量により適宜決められるが、通常ポリ乳酸類100重量部に対して5～100重量部の範囲内で使用される。

本発明の徐放性製剤の調製は、常法に従い、例えば以下のようにして得られる。すなわちポリ乳酸類及び添加物を塩化メチレンなどの有機溶剤に完全に溶解してこれに薬物を溶解または懸濁し、これをゼラチンなどの保護コロイドの存在する水性媒体中に攪拌下に滴下懸濁させ、次いで溶剤を蒸発除去して得られる顆粒状のマイクロスフィアを水性媒体から過分離すればよい。

本発明に用いられる薬物は、従来より徐放性が望まれる薬物として知られている薬物なら全てに適用可能であるが、特にその作用の時間依存性の

大きな制ガン薬などに適用すれば効果が大きく、そのほか、インシュリン、プロスタグランジン類、局所麻酔薬、などにも使用できる。

本発明に用いるポリ乳酸類、すなわちポリ乳酸を主材料とした生体内分解性重合体とは、ポリ- ℓ -乳酸、ポリ-d, ℓ -乳酸、または乳酸-グリコール酸の共重合体であり、ポリ- ℓ -乳酸の場合は、 ℓ -体の分子量 10,000~200,000 のものが適しており、また d, ℓ -体の場合は固有粘度 0.6~1.2 (クロロホルム中、25℃で測定) 程度のものが適している。

ポリ乳酸類の使用量は、得られるマイクロスフィア 100 重量部に対し、ポリ乳酸類を 30~90 重量部、好ましくは 50~80 重量部用いる。とくに 30 重量部未満では所望の強度および均一なマイクロスフィアは得にくい。また、添加物の使用量は前述したように、ポリ乳酸類 100 重量部に対し 5~100 重量部であり、また薬物は、通常、マイクロスフィア 100 重量部中には、10~50 重量部含有されているが、薬物使用量が多ければ添加物

の使用は少なくてもよい。

(作用、及び発明の効果)

ポリ乳酸類、添加物、及び薬物よりなる本発明の徐放性製剤は、注射用または埋込み用として使用できるマイクロスフィア構造の徐放性製剤であり、添加物の種類とその使用割合を適宜選択することにより、薬物の放出速度が制御でき、したがってその一定の濃度を維持できる。また生体内の酵素によつてポリ乳酸、添加物ともに加水分解されて無害物質となるため、体外に取り出す必要もなく、体内に残留もしない。

実施例-1

固有粘度値 $[\eta] = 1.32$ を有するポリ- ℓ -乳酸 (クロロホルム中 25℃で測定、分子量 43,000) 1.8 g を塩化メチレン 40 g に攪拌しながら溶解した後、イソプロピルミリステート (IPM) 0.4 g を溶かし、さらにプレオマイシン 0.6 g を加えて、その懸濁液を得た。

別に、アルカリ処理のゼラチン〔宮城化学(株)製、ゼリー強度 250 ブルーム〕2 g を、198 g の水

に加え 50℃で加温溶解して 1% 水溶液を作成し、室温迄冷却した。

500 ml ビーカー中に該ゼラチン水溶液を移しこれに該塩化メチレン溶液を加え 5 cm の撹拌羽根を用いて 500 rpm で攪拌、乳化したのち、減圧下塩化メチレンを蒸発させ、塩化メチレン臭が完全に消失したことを確認してマイクロスフィア化を終えた。上層の若干の凝集物を除去したのち尹過し、蒸留水で水洗したのち室温で減圧乾燥して粒子径 180~200 μ の白色球状のマイクロスフィア 2.0 g を得た。

得られたマイクロスフィアは、溶剤抽出を行つてプレオマイシンを完全に単離し、290 nm における吸光度測定による定量分析の結果、マイクロスフィア中のプレオマイシンの含有率は 15.1% であった。

試験例-1

実施例-1 で得られたプレオマイシン 15.1% 含有のマイクロスフィア 100 mg を 50 ml の生理食塩水に入れ、各測定時に直接 1~3 ml サンプルング

して 290 nm における吸光度を測定した。同時に実施例-1 と全く同じ条件下で、添加剤 IPM を全く加えない場合得られたマイクロスフィアの生理食塩水中の 290 nm における吸光度も比較試験として測定した。

これらの吸光度より計算して第 1 図のような経過時間と放出率との関係を得た。

実施例-2、及び試験例-2

固有粘度 0.88 を有するポリ-d, ℓ -乳酸を用いた以外は、実施例-1 と全く同じ方法でプレオマイシン含有のマイクロスフィアを得た。マイクロスフィア中のプレオマイシン含有量は 16.0% であった。

得られたマイクロスフィア製剤を試験例-1 と同様な方法で *in vitro* 放出試験を行い、第 2 図のような結果を得た。

4. 図面の簡単な説明

第 1 および 2 図は、本発明の実施例の製剤の *in vitro* 放出試験における経過時間と薬物放出率との関係を、IPM を含まない製剤の場合と比較し

たものである。

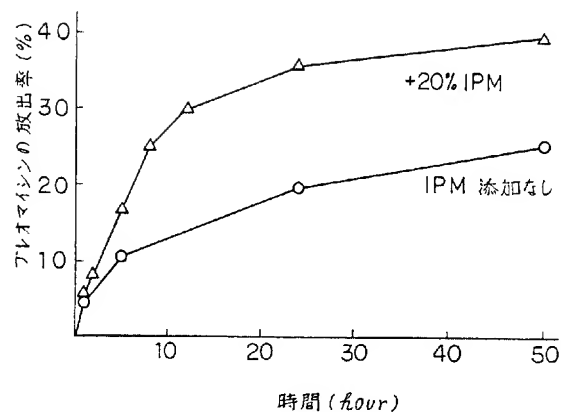
△：実施例の製剤の場合

○：I P M を含まない製剤の場合

第1図

特許出願人 三井東圧化学株式会社

代理人 若林 忠



第2図

